

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-7572

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/50	A E D		A 6 1 K 31/50	A E D
	A B C			A B C
	A B D			A B D
	A B G			A B G
	A B J			A B J

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-177517	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号
(22) 出願日	平成 8 年(1996) 6 月 17 日	(72) 発明者	藤田 一司 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	村田 士乃武 大阪市中央区道修町二丁目 2 番 8 号 住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	大橋 尚仁 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住友製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 中村 敏夫

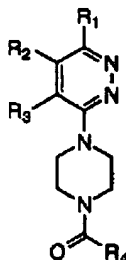
(54) 【発明の名称】 腫瘍壊死因子産生阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】



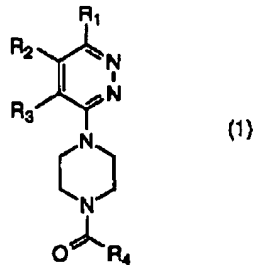
(式中、 $R_1$  はハロゲン原子または基  $-A-$   $R_{10}$  を表す。 $A$  は単結合、酸素原子または  $NH$  基を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アル

キル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基を表すか、または、 $R_2$  と  $R_3$  は互いに結合して環状構造をとっていてもよい。 $R_4$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基、置換フェニルオキシ基または複素環基を表す) で表される化合物を含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

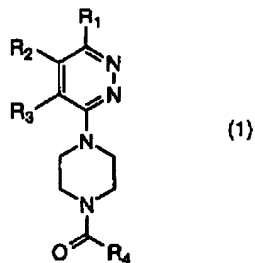
## 【化1】



(式中、 $R_1$  はハロゲン原子または基  $-A-R_{10}$  を表す。 $A$  は単結合、酸素原子または  $NH$  基を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基を表すか、または、 $R_2$  と  $R_3$  は互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒に、環状構造を形成してもよい。 $R_4$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基、置換フェニルオキシ基または複素環基を表す) で表されるピリダジン誘導体またはその塩を含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害剤。

## 【請求項2】 一般式(1)

## 【化2】



(式中、 $R_1$  はハロゲン原子または基  $-A-R_{10}$  を表す。 $A$  および  $R_{10}$  は、 $A$  は単結合を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基または単環の複素環基を表すか、 $A$  は酸素原子を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表すか、または、 $A$  は  $NH$  基を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フ

エニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基を表すか、または、 $R_2$  と  $R_3$  は互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒に、置換基を有していてもよい5~7員の飽和もしくは不飽和炭化水素環または含窒素複素環を形成する。 $R_4$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基、置換フェニルオキシ基または複素環基を表す) で表されるピリダジン誘導体またはその塩。

【請求項3】  $R_2$  と  $R_3$  が互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒に、基  $R_5$  を有するベンゼン環またはピリジン環を形成し、 $R_5$  が水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基であり、 $R_5$  は当該ベンゼン環またはピリジン環の任意の位置に置換していてもよく、その置換数は1~4である請求項2記載のピリダジン誘導体またはその塩。

【請求項4】  $R_2$  と  $R_3$  が互いに結合して形成する環が基  $R_5$  を有するベンゼン環であり、 $R_1$  が基  $-A-R_{10}$  であり、 $A$  が単結合または酸素原子であり、 $R_{10}$  が水素原子またはアルキル基である請求項3記載のピリダジン誘導体またはその塩。

【請求項5】  $R_4$  がアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基または複素環基である請求項3または4記載のピリダジン誘導体またはその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ピリダジン誘導体またはその塩を含有するTNF産生もしくは分泌阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor、以下TNFと略す。)はアミノ酸157個からなる分子量約17000のペプチドであり、マクロファージをはじめとする各種細胞から産生されるサイトカインの1つである。TNFは当初腫瘍傷害作用を示すサイトカインとして見出されたが、その後の研究により、その作用は腫瘍細胞以外にも多くの正常細胞におよんでおり、多彩な活性を示すことが明らかとなっている。例えば、脂肪球のリポタンパク質リパーゼ活性の阻害、血管内皮細胞および線維芽細胞のHLA抗原の発現、線維芽細胞またはマクロファージのインターロイキン-1産生、腫瘍傷害性マクロファージの活性化、CFUの抑制、線維芽細

胞、内皮細胞、ある種の腫瘍細胞のコロニー刺激因子の産生、軟骨のプロテオグリカンの合成抑制と吸収、好中球の活性化とスーパーオキシドの発生、血管内皮細胞のプロ凝固因子の産生、線維芽細胞の増殖、骨格筋膜電位の変化、線維芽細胞のインターフェロン- $\beta$ 2の産生、血管内皮細胞の傷害などがそれぞれあり、最近では広く炎症免疫反応を通し、生体防御にかかわっているサイトカインとして理解されつつある (Vassalli, P., *Ann. Rev. Immunol.*, **10**, 411(1992))。

【0003】一方、TNFの持続的または過剰産生は逆に、正常細胞に激しい作用をきたし、種々の病態を引き起こすことも明らかとなってきた。例えば、TNFは癌や感染症における悪液質(全身の代謝を異化亢進し、極度の消耗をもたらす)の誘発因子であるカケクチンと同一物質であることが報告されている (B. Beutler, D. Greenwald, J.D. Hulmes et al., *Nature*, **316**, 552 (1985), 川上正舒, 生化学, **59**, 1244 (1987))。敗血症に対しても、TNFがその原因の1つとなっており、抗TNF抗体を用いた実験で抑制効果が認められている (Starnes, H. F. Jr., Pearce, M. K., Tewari, A., Yim, J. H., Zou, J.-C., Abrams, J. S., *J. Immunol.*, **145**, 4185(1990), Beutler, B., Milsark, I. W., Cerami, A. C., *Science*, **229**, 869(1985), Hinshaw, L. B., Tekamp-olson, P., Chang, A. C. K. et al, *Circ. Shock*, **30**, 279(1990))。

【0004】また、慢性関節リウマチについても患者関節滑液中や血中でTNFの増加が認められており (Tetta, C., Camussi, G., Modena, V., Vittorio, C. D., Baglioni, C., *Ann. Rheum. Dis.*, **49**, 665(1990))、抗TNF抗体を用いた臨床実験でその顕著な効果が認められている (Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldman, M., Kalden, J. R., Antoni, C., Smolen, J. S., Lee, B., Breedveld, F. C., Macfarlane, J. D., Bijl, H., Woody, J. N., *Lancet*, **344**, 1105(1994), Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldman, M., Charles, P., Bijl, H., Woody, J. N., *Lancet*, **344**, 1125(1994), E. C. Rankin, E. H. S. Choy, D. Kassimos, G. H. Panayi, *British J. Rheum.*, **34**, 334(1995))。さらに、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患についても、病態とTNFの関係が示唆されており (Murch, S., Walker-Smith, J. A., *Arch. Dis. Child*, **66**, 561(1991), 前田征洋, 消化器と免疫, **22**, 111(1989))、抗TNF抗体を用いた臨床実験でその効果が認められている (Hendrik, M. Van Dullemen, Sander, J. H. Van Deventer, Daan, W. Hommes, Hannie, A. Bul, Jaap, Jan sen, Guido, N. J. Tytgat, and James, Woody, *GASTRO ENTEROLOGY*, **109**, 129(1995))。

【0005】その他、変形性関節症 (Venn, G., Nietfeld, J. J., Duits, A. J., Brennan, F. M., Arner, E., Covington, M., Billingham, M. E. J., Hardingha

m, T. E., *Arthritis Rheum.*, **36**(6), 819(1993))、川崎病 (Matsubara, T., Furukawa, S., Yubuta, K., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **56**, 29(1990))、多発性硬化症 (Sharief, M. K., Hentges, R., *N. Engl. J. Med.*, **325**(7), 467(1991))、ベーチェット病 (Akoglu, T., Direskeneli, H., Yazici, H., Lawrence, R., *J. Rheumatol.*, **17**, 1107(1990))、全身性紅斑性狼瘡 (SLE) (Maury, C. P. J., Teppo, A.-M., *Arthritis Rheum.*, **32**, 146(1989))、骨髄移植時の拒絶反応 (GVHD) (Nestel, F. P., Price, K. S., Seemeyer, T. A., Lapp, W. S., *J. Exp. Med.*, **175**, 405(1992))、多臓器不全 (藤原俊文, 川上正舒, 臨床医, **17**(10), 2006(1991))、マラリア (Grau, G. E., Fajardo, L. F., Piguat, P. F., et al, *Science*, **237**, 1210(1987))、後天性免疫不全症候群 (AIDS) (川上正舒, 早田邦康, *Medical Immunology*, **20**, 615(1990), Dezube, B. J., Pardee, A. B., et al, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **5**, 1099(1992))、髄膜炎 (Waage, A., Halstensen, A., Espevik, T., *Lancet*, **1**, 355(1987))、肝炎 (菅野幸三, 肝臓, **33**, 213(1992)) II型糖尿病 (Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M., *Science*, **259**, 87(1993))、などの疾患にTNFの関与が示唆されている。

【0006】以上のように過剰のTNF産生は、時として生体に悪影響を及ぼすことがわかり、そうした病態の治療剤となりうるTNF阻害剤の研究開発が望まれている。TNF阻害作用を示す化合物として例えばメチルキサンチン骨格を有するペントキシフィリンが知られている。この化合物は、エンドトキシンショックモデルマウスにおいても致死防御活性をもつこと、重症肺結核患者においても気分の改善、体重減少抑制を示すこと、癌患者においても気分の改善、体重減少抑制効果を示すこと、実験的アレルギー性脳炎モデルでの抑制効果、あるいはHIV-1の複製の抑制効果などが報告されている (Zabel, P., Schade, F. U., Schlaak, M., *Immunobiol.*, **187**, 447-463(1993), Dezube, B. J., Pardee, A. B. et al., *Cancer Immun. Immunother.*, **36**, 57-60(1993), Nataf, S., Louboutin, J. P., Chabannes, D., Feve, J. R., Muller, J. Y., *Acta Neurol. Scand.*, **38**, 97-99(1993), Fazely, F., Dezube, B. J., Allen-Ryan, J., Pardee, A. B., Ruprecht, R. M., Blood, **77**, 1653-1656(1991))。その他、TNF阻害作用を示す化合物、因子としては、従来よりグルココルチコイド、プロテアーゼ阻害剤、フォスホリパーゼA2阻害剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、PAF(血小板凝集因子)拮抗剤、ラジカルスカベンジャー、プロスタグランジンF2またはI2、抗TNF抗体などが知られている。しかし、これらの化合物は、多岐にわたる薬理作用のため副作用を伴い、その利用には、問題があり、新しい機序による安全性の高い薬剤の開発が望まれる。

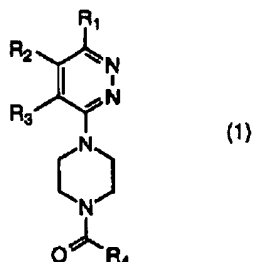
## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明はTNF産生もしくは分泌阻害作用を通じて、上記のようなTNFが発症に関与すると考えられる疾患、例えば、悪液質、敗血症ショック、多臓器不全、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、変形性関節症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、骨髄移植時の拒絶反応（GvHD）、マラリア、後天性免疫不全症候群（AIDS）、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病等の治療薬を提供するものである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、下記一般式（1）で表される化合物にTNF阻害作用があることを見だし、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は一般式（1）

## 【化3】



【0009】（式中、 $R_1$  はハロゲン原子または基 -A- $R_{10}$  を表す。Aは単結合、酸素原子またはNH基を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基を表すか、または、 $R_2$  と  $R_3$  は互いに結合して環状構造をとっていてもよい。 $R_4$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基、置換フェニルオキシ基または複素環基を表す）で表されるピリダジン誘導体またはその塩を含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害剤に関する。

【0010】本発明は、さらに、上記一般式（1）（但し、式中、 $R_1$  はハロゲン原子または基 -A- $R_{10}$  を表す。Aおよび $R_{10}$  は、Aは単結合を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基または単環の複素環基を表すか、Aは酸素原子を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す

か、AはNH基を表し、 $R_{10}$  は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アシル基、置換アシル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基または単環の複素環基を表す。

$R_2$ 、 $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基またはシアノ基を表すか、または、 $R_2$  と  $R_3$  は互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、5～7員の飽和もしくは不飽和炭化水素環または含窒素複素環を形成する。 $R_4$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、フェニル基、置換フェニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、フェニルオキシ基、置換フェニルオキシ基または複素環基を表す）で表されるピリダジン誘導体またはその塩に関する。

## 【0011】

【発明の実施の形態】本発明における官能基を以下に説明する。アルキル基としては、炭素原子数1～6の直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、および1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

【0012】置換アルキル基における置換基としては水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、置換アミノ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、アシルオキシ基、置換カルバモイル基、およびアルコキシカルボニル基等が挙げられ、置換アルキル基の具体例としてはヒドロキシメチル、クロロメチル、ブロモメチル、トリクロロメチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、および4-ヒドロキシフェニルメチル等が挙げられる。

【0013】アルケニル基としては、2～7個の炭素原子を有するアルケニル基が挙げられ、具体的にはエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル

ル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、2-メチル-1-プロペニル、3-エチル-2-ペンテニル、3,4-ジメチル-1-ヘキセニルおよび2-メチル-1-ヘプテニル等が挙げられる。

【0014】置換アルケニル基における置換基としては、置換アルキル基の場合と同様の例が挙げられ、置換アルケニル基の具体例としては、2-クロロ-1-プロペニル、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、2-クロロ-1-ブテニル、4-メトキシ-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル、3-ブromo-1-ペンテニル、5-アミノ-3-ペンテニル、3-ブromo-2-ペンテニル、6-ヒドロキシ-2-ヘキセニルおよび6-クロロ-6-ヘプテニル等が挙げられる。

【0015】アシル基としてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル等の炭素原子数1~6のアルカノイル基、およびベンゾイル等の炭素原子数10以下のアロイル基が挙げられる。これらは置換アルキル基の場合と同様の置換基を有していてもよく、そのようなアシル基としては、例えば、クロロアセチル、フェニルアセチル、トリフルオロアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、イソブチリル、4-メトキシ-ブチリル、イソバレリル、ピバロイルおよび12-ヒドロキシラウロイル等が挙げられる。

【0016】シクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびアダマンチル等の炭素原子数3~10のシクロアルキル基が挙げられる。

【0017】置換フェニル基としては4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-(ジメチルエチル)フェニル、3-エチルフェニル、または4-ヒドロキシ-3,5-ビス(ジメチルエチル)フェニル等の水酸基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン原子などで置換されたフェニル基が挙げられる。

【0018】ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0019】アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシおよび1-エチル-2-メチルプロポキシ等の炭素原子数1~6のアルコキシ基が挙げられる。

【0020】アシルオキシ基としてはホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、

イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシおよびピバロイルオキシ等の炭素原子数1~6のアルカノイルオキシ基、およびベンゾイルオキシ等の炭素原子数10以下のアロイルオキシ基が挙げられる。

【0021】複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1個以上の複素原子を有する5~6員複素芳香族基があげられ、さらに具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル等があげられる。

【0022】 $R_2$ と $R_3$ が互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒に形成する環としては、置換基を有していてもよい5~7員の飽和もしくは不飽和炭化水素環または含窒素複素環が挙げられる。さらに具体的には、炭化水素環としては、例えばシクロヘキサン環やベンゼン環が挙げられ、含窒素複素環としては、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピロール環等の窒素原子1または2個を有する5または6員含窒素複素環が挙げられる。 $R_2$ と $R_3$ が形成する環は置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基およびシアノ基等が挙げられ、これらは当該環の任意の位置に1~4個置換していてもよい。

【0023】本発明化合物は酸または塩基との塩を形成してもよく、そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸もしくはリン酸などの鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などの有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸もしくはジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウムもしくはマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、トリメチルアミン、トリエチルアミンもしくはピリジンなどの有機塩基との塩またはアンモニウム塩などが挙げられる。本発明化合物は、立体異性体及び幾何異性体を含むものであり、さらにすべての水和物および結晶形を含むものである。

【0024】本発明の腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害剤は経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができ、あるいは溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを注射剤として投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。このような投与剤型は通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助

剤、等張剤等を添加することもできる。

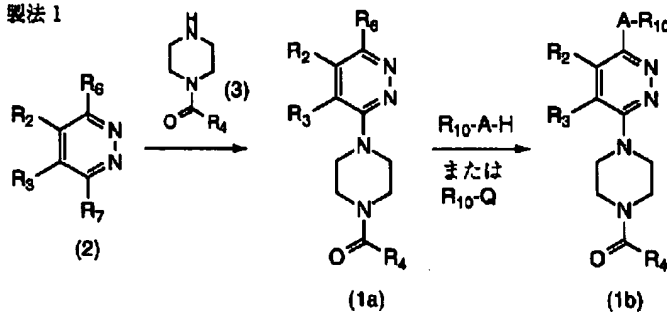
【0025】投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり10～500mg、非経口投与する場合には1～100mgを1回または数回に分けて投

与することができる。

【0026】本発明の化合物は、例えば以下に示す製法によって合成することができる。

#### 【化4】

製法1



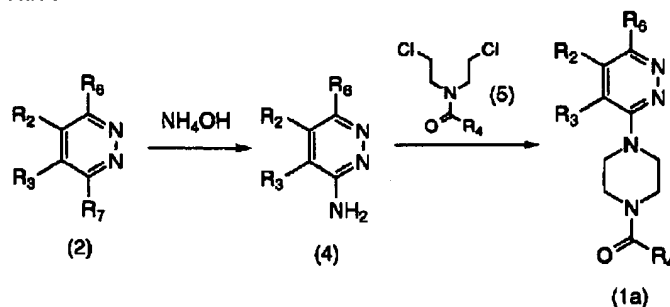
【0027】上記反応式において、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $A$ および $R_{10}$ は前述と同じ意味を表す。 $R_7$ はハロゲン原子を表し、 $R_6$ は水素原子あるいはハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素）を表す。 $Q$ はリチウム原子または $MgX$ を、 $X$ は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子を表す。

【0028】上記反応式における各工程を順を追って詳細に説明する。製法1は本発明化合物(1)の一般的な合成法である。市販あるいは公知化合物であるか、公知化合物と同様にして得られるピリダジン誘導体(2)を、不活性有機溶媒中、 $0^{\circ}C$ から $200^{\circ}C$ の範囲で反応を制御しながらピペラジン誘導体(3)と反応させ、本発明化合物(1a)を得ることができる。またこの反応は、塩基を混在させて反応を行ってもよい。

【0029】式(1b)で表される本発明化合物は次のようにして製造することができる。

i)  $A$ が酸素原子または $NH$ 基である化合物(1b)  
 $R_6$ がハロゲン原子である化合物(1a)を化合物 $R_{10}-A-H$ に相当する水、アンモニア水、アルコール類、フェノール類、アミン類またはカルボン酸類と、不活性有機溶媒中、塩基存在下、 $0^{\circ}C$ から $200^{\circ}C$ の範囲で反応させて、目的化合物である(1b)で表される本発明化合物を得ることができる。

製法3



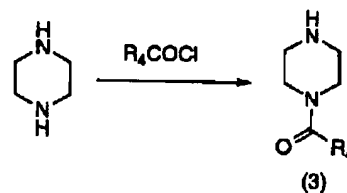
製法3は化合物(1a)の別合成法である。ピリダジン

【0030】ii)  $A$ が単結合である化合物(1b)  
 $R_6$ がハロゲン原子である化合物(1a)を式 $R_{10}-Q$  ( $Q$ は前述と同じ意味を表す)で表される有機リチウム化合物またはグリニャール試薬と反応させ、目的化合物である(1b)で表される本発明化合物を得ることができる。

#### 【0031】

#### 【化5】

製法2



製法2は式(3)で示されるピペラジン誘導体の合成法である。ピペラジンを不活性有機溶媒中、塩基存在下、 $-20^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ の範囲で対応するアシルクロリド、カルバモイルクロリド、クロロホルメートと反応させ(3a)で表されるピペラジン誘導体を得ることができる。

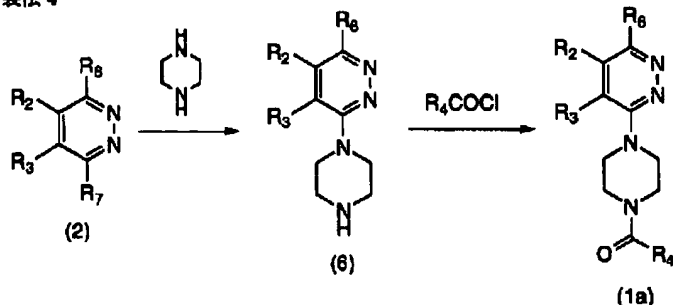
#### 【0032】

#### 【化6】

誘導体(2)を不活性有機溶媒中、 $0^{\circ}C$ から $200^{\circ}C$ の

範囲でアンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム、水酸化アンモニウム、酢酸アンモニウム、硫酸アンモニウム等）と反応させ、(4)を得ることができる。得られた(4)に対し、市販あるいは公知の(5)で示されるジクロル体を不活性有機溶媒中、塩基存在下、0℃から

製法4



すなわち(2)のピリダジン誘導体を不活性有機溶媒中、塩基存在下、0℃から200℃の範囲でピペラジンと反応させ化合物(6)を得、さらに製法2と同様の方法を用いて目的化合物である(1a)を得ることができる。

【0034】上記各反応に使用される不活性有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロトリアミド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられ、これらを適宜選択して使用することができる。また上記の各反応で用いる塩基としては、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）、無機塩基（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、さらには、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド等の有機塩基が挙げられる。反応終了後、目的化合物を反応混合物中から単離、精製するには、通常当該分野において公知の手段、例えば溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶化等を適宜選択して用いることにより行うことができる。

#### 【0035】

【実施例】以下、参考例、実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、全ての実施例において、フリーアミノ化合物をジクロロメタン溶液中で塩酸/ジエチルエーテル溶液（約7%）を加え酸性とし、生ずる塩をジエチルエーテルでよく洗い塩酸塩として使用している。

#### 【0036】参考例1 1-ピペラジニルフタラジン

200℃の範囲で反応させ目的化合物(1a)を得ることができる。

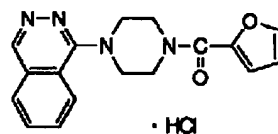
【0033】また(1a)は製法4によっても合成することができる。

#### 【化7】

フタラゾン(30.0g)にオキシ塩化リン(90.0ml)を滴下し、100℃に加熱した。1時間後、反応液を放冷し、氷水(400ml)にかけた。飽和炭酸カリウム水溶液で中和し、沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥した後、ピペラジン(78.5g)とともに、キシレン(100ml)中で加熱還流した。キシレンを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン=93：5：2）で精製した。

【0037】実施例1 1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)フタラジン

#### 【化8】

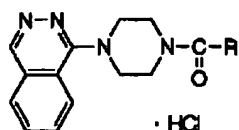


1-ピペラジニルフタラジン(1.00g)とトリエチルアミン(3.2ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(250ml)溶液を0℃に冷却し、フロイルクロリド(0.55ml)を加え撹拌した。ついで、溶媒を減圧留去し、1N塩酸とテトラヒドロフランの1:1混合溶媒に溶解し、1時間撹拌した。酢酸エチルで有機成分を抽出し、水、食塩水で洗浄後乾燥( $MgSO_4$ )し、減圧乾燥させて固体を得た。ついで、この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=4.5:5:0.5）で精製し、1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)フタラジン(0.72g)を得た。mp. 198-200℃（塩酸塩）

#### 【0038】実施例2~9

実施例1と同様の操作を行い、下記の化合物を得た。

#### 【化9】

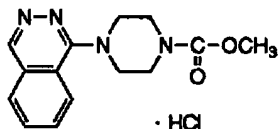


【表1】

実施例	R	収率 (%)	融点または分解点 (°C)
2	2-チエニル	75	222-224
3	フェニル	86	240-241
4	イソプロピル	54	230-235
5	t-ブチル	56	233-235
6	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	78	304-305
7	シクロペンチル	63	235-237
8	シクロヘキシル	74	235-237
9	アダマンチル	57	296-297

【0039】実施例10 メチル4-(1-フタラジニル)ピペラジニカルボキシラート

【化10】

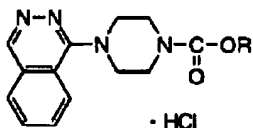


1-ピペラジニルフタラジン(800mg)とトリエチルアミン(2.6 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100ml)を0°Cに冷却し、メチルクロロホルメート(0.43ml)を加え攪拌した。その後、実施例1と同様の操作を行い、メチル4-(1-フタラジニル)ピペラジニカルボキシラート(1.00g, 98%)を得た。mp. 229~230°C(塩酸塩)

【0040】実施例11~15

実施例10におけるメチルクロロホルメートにかえて各々下記Rに対応するクロロホルメートを用い、実施例10と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

【化11】



【表2】

実施例番号	R	収率 (%)	融点 (°C)
11	エチル	66	200~202
12	イソブチル	85	197~198
13	t-ブチル	72	305~307

14 アリル 44 129~130

【0041】参考例2 tert-ブチル-4-フロイルピペラジニカルボキシラート

tert-ブチル-1-ピペラジニカルボキシラート(5.0g)を無水塩化メチレン(50ml)に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン(4.07g)とフロイルクロリド(4.20g)を加えた。室温で1時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、有機層を分液した。通常処理の後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1)により精製し、7.50gのtert-ブチル-4-フロイルピペラジニカルボキシラートを得た。

【0042】参考例3 1-フロイルピペラジン塩酸塩

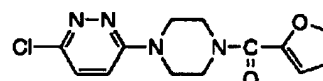
tert-ブチル-4-フロイルピペラジニカルボキシラート(7.50g)をクロロホルム(30ml)に溶解し、氷冷下、4規定HCl/ジオキサン(10ml)を滴下した。滴下完了後室温に昇温し、終液攪拌した。析出した結晶を濾取し、クロロホルムで洗浄した後、減圧乾燥し、4.36gの1-フロイルピペラジン塩酸を塩得た。mp. 201.5~202°C

【0043】参考例4 1-テノイルピペラジン塩酸塩

参考例2, 3と同様にして1-テノイルピペラジン塩酸塩を得た。mp. 235~236°C

【0044】実施例15 4-クロロ-1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリダジン

【化12】



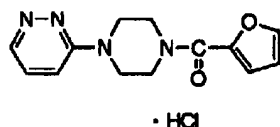
3, 6-ジクロロピリダジン(1.00g)、1-フロイル



ピペラジン塩酸塩(1.46g)およびトリエチルアミン(2.75ml)をトルエン(30ml)に溶解し、10時間加熱還流した後、水を加えた。有機成分を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)精製により、4-クロロ-1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリダジン(465mg)を得た。

【0045】実施例16 1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリダジン

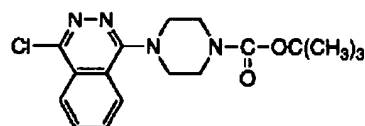
【化13】



4-クロロ-1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリダジン(300mg)をTHF(20ml)に溶かし10%パラジウム-炭素(30mg)を加えた。水素雰囲気下、室温で激しく撹拌した。セライト通過によりパラジウム-炭素を除去し、濾液の溶媒を減圧留去後、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:アセトン=1:1)により精製し、1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリダジン(153mg)を得た。mp. 235~236℃(塩酸塩)

【0046】実施例17 tert-ブチル-4-(4-クロロフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート

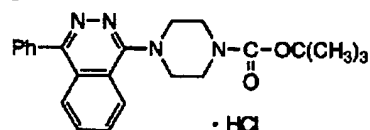
【化14】



1,4-ジクロロフタラジン(4.00g)、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシラート(4.49g)およびトリエチルアミン(4.0ml)をトルエン(100ml)に溶かし、実施例15と同様の操作を行い、tert-ブチル-4-(4-クロロフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート(5.64g)を得た。mp. 178~179℃(フリー体)

【0047】実施例18 tert-ブチル-4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート

【化15】

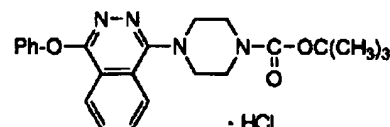


1-クロロ-4-フェニルフタラジン(100mg)、te

rt-ブチル-1-ピペラジンカルボキシラート(93mg)および、トリエチルアミン(0.29ml)をトルエン(2ml)に溶かし、実施例15と同様の操作を行い、tert-ブチル-4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート(104mg)を得た。mp. 280~281℃(塩酸塩)

【0048】実施例19 tert-ブチル-4-(4-フェノキシフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート

【化16】



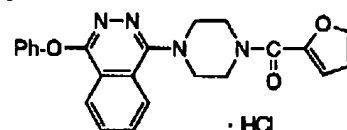
フェノール(130mg)をトルエン(3ml)に溶解し、室温下、水素化ナトリウム(70mg, 60%)を加えて撹拌した。その後、tert-ブチル-4-(4-クロロフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラートのトルエン溶液(400mg/1ml)を滴下し、滴下終了後10時間加熱還流させた。通常の後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、tert-ブチル-4-(4-フェノキシフタラジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラート(270mg)を得た。mp. 270~273℃(塩酸塩)

【0049】参考例5 1-クロロ-4-フェノキシフタラジン

フェノール(1.10g)をトルエン(25ml)に溶解し、室温下、水素化ナトリウム(500mg, 60%)を加えて撹拌した。その後、1,4-ジクロロフタラジンのDMF溶液(2.00g/40ml)を加え、室温下、6時間反応させた。通常の後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、1-クロロ-4-フェノキシフタラジン(2.24g)を得た。mp. 132℃

【0050】実施例20 1-(4-フロイルピペラジン-1-イル)-4-フェノキシフタラジン

【化17】



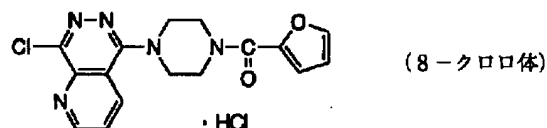
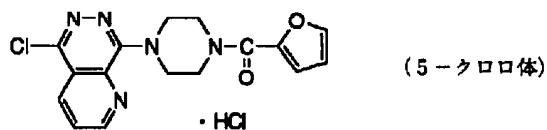
1-クロロ-4-フェノキシフタラジン(500mg)、1-フロイルピペラジン塩酸塩(633mg)とトリエチルアミン(1.35ml)をDMF(10ml)に溶解し10時間加熱還流させた。通常の後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、1-(4-フロイルピペラジン

ー1-イル)ー4-フェノキシフタラジン(260mg)を得た。mp. 116~119℃(塩酸塩)

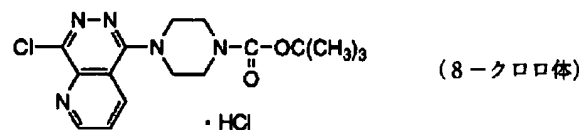
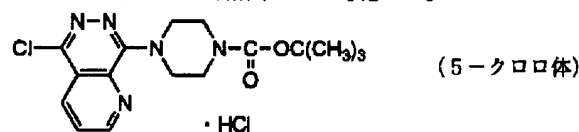
【0051】参考例6 5, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン  
ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-5, 8(6H, 7H)ジオン(2.50g)をオキシ塩化リン(25ml)に懸濁させ、氷冷下、ジメチルアニリン(2.5 ml)を加えた。100℃で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、クロロホルム：メタノール=95：5)で精製し、5, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(1.43g)を得た。mp. 167~168℃

【0052】実施例21 5-クロロ-8-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジンおよび8-クロロ異性体

【化18】



5, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(427mg)、1-フロイルピペラジン塩酸塩(507mg)とトリエチルアミン(474mg)をエタノール(8ml)に懸濁し、11時間加熱還流させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出

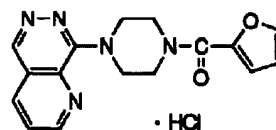


5, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(519mg)、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシラート(628mg)及びトリエチルアミン(786mg)をエタノール(10ml)に懸濁し、実施例21と同様の操作を行い、tert-ブチル-4-(5-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-8-イル)ピペラジンカルボキシラート(497mg)とその位置異性体、tert-ブチル-4-(8-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-5-イル)ピペラジンカルボキシラート(175mg)

液、クロロホルム：メタノール=99：1)で精製し、5-クロロ-8-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(498mg)とその位置異性体8-クロロ-5-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(167mg)を得た。5-クロロ体：mp. 238~239℃(塩酸塩)

【0053】実施例22 8-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン

【化19】



5-クロロ-8-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン(166mg)を10%含水酢酸(2ml)に溶かし、室温下、10%パラジウム-炭素(80mg)とギ酸アンモニウム(305mg)を加え6時間反応させた。触媒を濾別し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、クロロホルム：メタノール=97：3)で精製し、8-(4-フロイルピペラジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジンを得た。mp. 155~156℃(塩酸塩)

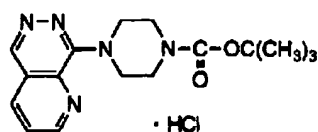
【0054】実施例23 tert-ブチル-4-(5-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-8-イル)ピペラジンカルボキシラートおよびtert-ブチル-4-(8-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-5-イル)ピペラジンカルボキシラート

【化20】

g)を得た。

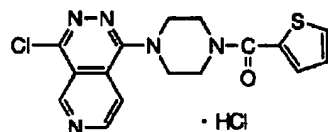
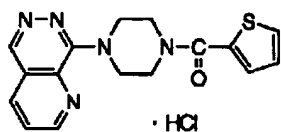
【0055】実施例24 tert-ブチル-4-(ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン-8-イル)ピペラジンカルボキシラート

【化21】

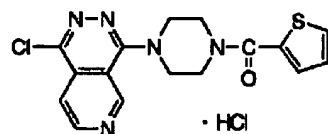


tert-ブチル-4-(5-クロロピリド〔2, 3-d〕)  
ピリダジン-8-イル) ピペラジンカルボキシラート  
(1.67 g)、10%パラジウム-炭素(500mg)及び  
ギ酸アンモニウム(3.01g)をメタノール(100ml)  
に溶かし、実施例22と同様の操作を行い、tert-ブチ  
ル-4-(ピリド〔2, 3-d〕)ピリダジン-8-イル  
)ピペラジンカルボキシラート(910mg)を得た。  
mp. 170~173℃(塩酸塩)

【0056】実施例25 8-(4-テノイルピペラ  
ジン-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジン  
【化22】



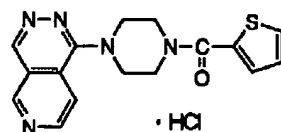
(4-クロロ体)



(1-クロロ体)

1, 4-ジクロロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン、1  
-テノイルピペラジン塩酸塩を出発原料とし、実施例2  
1と同様の操作を行い、4-クロロ-1-(4-テノイ  
ルピペラジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダ  
ジンと位置異性体である1-クロロ-4-(4-テノイ  
ルピペラジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダ  
ジンを得た。4-クロロ体: mp. 241~243℃  
(塩酸塩)

【0059】実施例27 1-(4-テノイルピペラ  
ジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン  
【化24】



4-クロロ-1-(4-テノイルピペラジン-1-イ  
ル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジンを出発原料とし、  
実施例24と同様の操作を行い、1-(4-テノイルピ

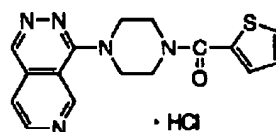
5, 8-ジクロロピリド〔2, 3-d〕ピリダジン、1  
-テノイルピペラジン塩酸塩を出発原料とし、実施例2  
1と同様の操作を行い、さらに、得られた5-クロロ  
8-(4-テノイルピペラジン-1-イル)ピリド  
〔2, 3-d〕ピリダジンを出発原料として実施例24  
と同様の操作を行い、8-(4-テノイルピペラジン  
-1-イル)ピリド〔2, 3-d〕ピリダジンを得た。mp.  
235~237℃(塩酸塩)

【0057】参考例7 1, 4-ジクロロピリド  
〔3, 4-d〕ピリダジン  
ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4(2H, 5  
H)ジオン(13.09 g)をオキシ塩化リン(78.5ml)に  
懸濁させ水冷下、ピリジン(13ml)を加えた。その後、  
参考例6と同様の操作を行い、1, 4-ジクロロピリド  
〔3, 4-d〕ピリダジン(7.18g)を得た。mp. 1  
58~159℃

【0058】実施例26 4-クロロ-1-(4-テ  
ノイルピペラジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピ  
リダジンおよび1-クロロ-4-(4-テノイルピペラ  
ジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン  
【化23】

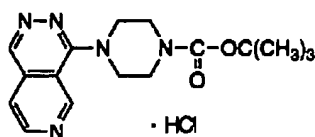
ペラジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン  
を得た。mp. 276.5~278℃(塩酸塩)

【0060】実施例28 4-(4-テノイルピペラ  
ジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン  
【化25】



1-クロロ-4-(4-テノイルピペラジン-1-イ  
ル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジンを出発原料とし、  
実施例24と同様の操作を行い、4-(4-テノイルピ  
ペラジン-1-イル)ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン  
を得た。mp. 265~265.5℃(塩酸塩)

【0061】実施例29 tert-ブチル-4-(ピリ  
ド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル)ピペラジンカ  
ルボキシラート  
【化26】



1, 4-ジクロロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシラートを出発原料とし、実施例23と同様の操作を行い、さらに、得られたtert-ブチル-4-(1-クロロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラートを出発原料として、実施例25と同様の操作を行い、tert-ブチル-4-(ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル)ピペラジンカルボキシラートを得た。m.p. 257~258℃ (塩酸塩)

【0062】実施例30 マウス腹腔マクロファージに対するTNF産生もしくは分泌阻害試験

・マウスマクロファージの調製

BALB/cマウス(雌、5-7週齢、チャールスリバー)にチオグリコレート培地(2.4%w/v、ニッスイ、94年1月調製)1mlを腹腔内投与した。4日間飼育後4mlの冷MEM(阪大微研)にて腹腔内を洗浄し、腹腔内浸潤細胞を回収した。細胞をMEMにて3回洗浄後、10% FBS添加MEM(FBS: Filtion, 以下cMEMとする)に懸濁した。次にトリパンブルー染色にて細胞数を計測し、 $2 \times 10^6$  cells/mlに調製した後、96-well plate(Corstar)に100  $\mu$ l/wellで播種した。細胞を37℃、1時間培養後、温MEMで2回洗浄し浮遊細胞を除去した後、cMEMを50  $\mu$ l/well添加したものをマウス腹腔内マクロファージとして実験に使用した。

・LPS刺激によるTNF $\alpha$ 産生誘導

LPS(E.coli o111: B4 LPS, DIFCO、lot 767-427)を1mg/mlにcMEMで調製し、-20℃保存したものをcMEMで20  $\mu$ g/mlに希釈した後、上記マウス腹腔内マクロファージに100  $\mu$ l/wellで添加した。37℃、18時間培養後、各ウェルより上清を25  $\mu$ l回収し、上清中のTNF $\alpha$ 活性を測定した。被験化合物は、DMSOで30mMの濃度に溶解し4℃にて保存していたものを10倍希釈系列で使い、LPSと同時に50  $\mu$ l/wellで細胞に添加した。

・TNF $\alpha$ 活性の測定(ELISA法)

96-well plateに抗TNF抗体(PharMingen社、lot 8026-04 coating buffer\*で2  $\mu$ g/mlに調製)を50  $\mu$ l/wellとなるように添加し、4℃にて一夜静置した。wash buffer(20 $\times$ 、200  $\mu$ l/well)で2回洗浄した後、block buffer\*\*(200  $\mu$ l/well)を添加し、室温にて2時間静置した。培養上清をplate中で4倍希釈(上清25  $\mu$ lをdiluent buffer\*\*75  $\mu$ lに添加)した。同時に、検量線用リコンビナントマウスTNF $\alpha$ (Genzyme社)の希釈列も作成し、4℃にてovernight静置した。4回洗浄した後、ビオチン化抗TNF抗体(PharMi

ngen社、lot 7098-04、diluent bufferで1  $\mu$ g/mlに調製)を100  $\mu$ l/wellとなるように添加し、室温にて45分間静置した。6回洗浄した後、peroxidase-strept-avidin(KPL、diluent bufferで1:1000に調製)を100  $\mu$ l/wellとなるように添加し、室温にて30分間静置した。8回洗浄した後、TMB microwell peroxidase substrate(KPL)を100  $\mu$ l/wellとなるように添加し、室温にて10分間静置した。Stop solution\*\*\*を100  $\mu$ l/wellとなるように添加し、各ウェルの吸光度(A450nm)をマイクロプレートリーダーで測定後、soft-maxを用いてデータ処理を行った。TNF $\alpha$ 活性はr-m-TNF $\alpha$ による検量線により定量した。被験化合物のTNF $\alpha$ 産生阻害活性は次の式より求めた。

【0063】TNF産生もしくは分泌阻害活性(%) = (1-化合物添加群の培養上清中のTNF活性/化合物非添加群の培養上清中のTNF活性)  $\times$  100

\* coating buffer: 0.5 M bicarbonate buffer (pH 8.5)

\*\* block/diluent buffer: 10% FBS-PBS(-) (FBS: GIBCO、lot 32P3237、PBS: 宝酒造株式会社)

\*\*\* stop solution: 1 M phosphoric acid

【0064】結果を表3に示す。

【表3】

実施例 番号	阻害活性	
	% (30 $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	99	3
2	100	2
3	96	5
4	83	
5	56	
6	69	18
7	89	11
8	61	
9	92	2
10	93	7
11	99	3
12	99	2
13	98	1
14	99	1
16	70	22
17	46	
18	58	
19	64	
20	99	8
21	75	
22	78	
24	48	
25	75	

26 43  
27 44  
28 44  
29 47

【0065】製剤例1  
錠剤は例えば以下の方法により製造できる。  
【表4】

		量 (mg/錠)
成分1	実施例13の化合物の塩酸塩	10
成分2	乳糖	72.5
成分3	コーンスターチ	30
成分4	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5
成分5	ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L)	2
成分6	ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計		120mg/錠

成分1～4を混合し、成分5の水溶液を用いて造粒し、成分6を加えて混合し、打錠して1錠あたり120mgの錠剤に成形することができる。

【0066】製剤例2  
注射剤は例えば次のようにして製造できる。  
【表5】

実施例13の化合物の塩酸塩	10mg/バイアル
生理食塩液	10ml/バイアル

上記成分の溶液を濾過滅菌し、洗浄、滅菌したバイアル瓶に充填し、洗浄、滅菌したゴム栓で密封し、フリップ

オフキャップで巻締して注射剤を製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/50	ABN		A61K 31/50	ABN
	ACJ			ACJ
	ACS			ACS
	ADA			ADA
	ADP			ADP
	AEB			AEB
	AGZ			AGZ
C07D 237/20			C07D 237/20	
237/22			237/22	
237/24			237/24	
237/30			237/30	
405/12	237		405/12	237
409/12	237		409/12	237
471/04	119		471/04	119
/(C07D 405/12				
237:20				
307:68)				
(C07D 405/12				
237:30				
307:68)				

( 1 4 )

特開平10-7572

(C 0 7 D 409/12  
237:20  
333:38)

(C 0 7 D 409/12  
237:30  
333:38)

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention is TNF containing a pyridazine derivative or its salt. It is related with production or a secretion inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] A tumor necrosis factor (it omits tumor necrosis factor and Following TNF.) is molecular-weight about 17000 peptide which consists of 157 amino acid, and is one of the cytokine produced from various cells including a macrophage. Although TNF was found out as cytokine which shows a neoplasm trauma operation at the beginning, it is clear that the operation has attained to many normal cells besides the tumor cell, and variegated activity is shown by subsequent research. For example, HLA of inhibition of the lipoprotein lipase activity of a lipid globule, a vascular endothelial cell, and fibroblast The manifestation of an antigen, Fibroblast or interleukin-1 production of a macrophage, activation of a neoplasm trauma nature macrophage, CFU Production of the colony stimulating factor of control, fibroblast, an endothelial cell, and a certain kind of tumor cell, Synthetic control of the proteoglycan of a cartilage, absorption and activation of neutrophil leucocyte, and generating of superoxide, Production of the pro coagulation factor of a vascular endothelial cell, growth of fibroblast, change of skeletal muscle membrane potential; Interferon of fibroblast - beta 2 The trauma of production and a vascular endothelial cell etc. is it. Recently, I am understood as cytokine widely concerned with through and biophylaxis in the inflammation immunoreaction (Vassalli, P., Ann.Rev.Immunol., 10, 411 (1992)).

[0003] On the other hand, it is becoming clear [ superfluous production causing an intense operation conversely to a normal cell, and also causing various symptoms ] continuously [ TNF ].

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

TECHNICAL FIELD

---

[Field of the Invention] This invention is TNF containing a pyridazine derivative or its salt. It is related with production or a secretion inhibitor.

---

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

PRIOR ART

---

[Description of the Prior Art] A tumor necrosis factor (it omits tumor necrosis factor and Following TNF.) is molecular-weight about 17000 peptide which consists of 157 amino acid, and is one of the cytokine produced from various cells including a macrophage. Although TNF was found out as cytokine which shows a neoplasm trauma operation at the beginning, it is clear that the operation has attained to many normal cells besides the tumor cell, and variegated activity is shown by subsequent research. For example, HLA of inhibition of the lipoprotein lipase activity of a lipid globule, a vascular endothelial cell, and fibroblast The manifestation of an antigen, Fibroblast or interleukin-1 production of a macrophage, activation of a neoplasm trauma nature macrophage, CFU Production of the colony stimulating factor of control, fibroblast, an endothelial cell, and a certain kind of tumor cell, Synthetic control of the proteoglycan of a cartilage, absorption and activation of neutrophil leucocyte, and generating of superoxide, Production of the pro coagulation factor of a vascular endothelial cell, growth of fibroblast, change of skeletal muscle membrane potential, Interferon of fibroblast - beta 2 The trauma of production and a vascular endothelial cell etc. is it. Recently, I am understood as cytokine widely concerned with through and biophylaxis in the inflammation immunoreaction (Vassalli, P., Ann.Rev.Immunol., 10, 411 (1992)).

[0003] On the other hand, it is becoming clear [ superfluous production causing an intense operation conversely to a normal cell, and also causing various symptoms ] continuously [ TNF ]. For example, it is reported that it is the matter as the cachectin which is the inducer of the cachexia (catabolism sthenia of the metabolic turnover of the whole body is carried out, and consumption of the degree of pole is brought about) in cancer or an infectious disease with same TNF (B.Beutler, D.Greenwald, JD.Hulmes et al., Nature, 316, 552 (1985), upper-part-of-a-river right \*\*, biochemistry, 59, and 1244 (1987)). TNF is one of the cause of the also to septicemia. An anti-TNF antibody Depressor effect is accepted in the used experiment (it Starnes(es)).

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**TECHNICAL PROBLEM**

---

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention offers remedies, such as the disease considered that the above TNF(s) participate in the onset, for example, cachexia, septic shock, multiple organ failure, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, the osteoarthritis, Behcet's disease, systemic lupus erythematosus (SLE), the rejection (GvHD) at the time of a bone marrow transplantation, malaria, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), meningitis, hepatitis, and II type <2> diabetes mellitus, through TNF production or secretion inhibitory action.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

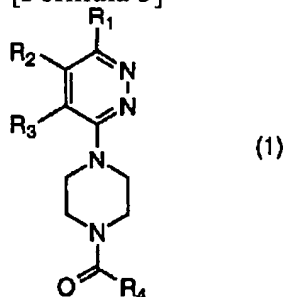
---

MEANS

---

[Means for Solving the Problem] this invention persons find out that TNF inhibitory action is in the compound expressed with the following general formula (1), and came to complete this invention. That is, this invention is a general formula (1).

[Formula 3]



[0009] (The inside of a formula and R1 are a halogen atom or a radical [ -A-R10 are expressed. ]) A expresses single bond, an oxygen atom, or NH radical, and R10 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, a cycloalkyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, or the heterocycle radical of a monocycle. R2 and R3 A hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group, a permutation phenyl group, an acyl group, a permutation acyl group, an acyloxy radical, a nitro group, the amino group, the permutation amino group, or a cyano group is expressed, or it is R2 and R3 independently, respectively. It could join together mutually and cyclic structure may be taken. R4 an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, a cycloalkyl radical, an alkoxy group, a phenyloxy radical, a permutation phenyloxy radical, or a heterocycle radical -- expressing -- it is related with the tumor necrosis factor production or the secretion inhibitor containing the pyridazine derivative expressed or its salt.

[0010] this invention -- further -- the above-mentioned general formula (1) (the inside of a formula and R1 -- a halogen atom or radical [ ] -A-R10 are expressed.) [ however, ]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

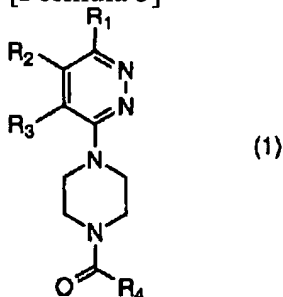
---

MEANS

---

[Means for Solving the Problem] this invention persons find out that TNF inhibitory action is in the compound expressed with the following general formula (1), and came to complete this invention. That is, this invention is a general formula (1).

[Formula 3]



[0009] (The inside of a formula and R1 are a halogen atom or a radical [ -A-R10 are expressed. ]) A expresses single bond, an oxygen atom, or NH radical, and R10 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, a cycloalkyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, or the heterocycle radical of a monocycle. R2 and R3 A hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group, a permutation phenyl group, an acyl group, a permutation acyl group, an acyloxy radical, a nitro group, the amino group, the permutation amino group, or a cyano group is expressed, or it is R2 and R3 independently, respectively. It could join together mutually and cyclic structure may be taken. R4 an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, a cycloalkyl radical, an alkoxy group, a phenyloxy radical, a permutation phenyloxy radical, or a heterocycle radical -- expressing -- it is related with the tumor necrosis factor production or the secretion inhibitor containing the pyridazine derivative expressed or its salt.

[0010] this invention -- further -- the above-mentioned general formula (1) (the inside of a formula and R1 -- a halogen atom or radical [ ] -A-R10 are expressed.) [ however, ] In A and R10, A expresses single bond. R10 A hydrogen atom, an alkyl group, A permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, Express a cycloalkyl radical or the heterocycle radical of a monocycle, or A expresses an oxygen atom. R10 A hydrogen atom, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, [ whether a cycloalkyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, or the heterocycle radical of a monocycle is expressed, and ] A expresses NH radical and R10 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, a cycloalkyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, or the heterocycle radical of a monocycle. R2 and R3 It becomes independent, respectively. A hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, An alkyl group, a permutation alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group, a permutation phenyl group, [ whether an acyl group, a permutation acyl group, an acyloxy radical, a nitro group, the amino group, the permutation amino group, or a cyano group is expressed and ] Or R2 R3 It becomes together with the carbon atom which combines each other and they combine, and the saturation, the unsaturated hydrocarbon ring, or nitrogen-containing heterocycle of 5 - 7 member is formed. R4 an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl

group, a cycloalkyl radical, an alkoxy group, a phenyloxy radical, a permutation phenyloxy radical, or a heterocycle radical -- expressing -- it is related with the pyridazine derivative expressed or its salt.

[0011]

[Embodiment of the Invention] The functional group in this invention is explained below. As an alkyl group, the straight chain or branched chain alkyl group of the carbon atomic numbers 1-6 is mentioned. Specifically Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, dimethyl ethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1, and 1-dimethyl propyl, 1, 2-dimethyl propyl, 2, and 2-dimethyl propyl, hexyl, 1-methyl pentyl, 2-methyl pentyl, 3-methyl pentyl, 4-methyl pentyl, 1 and 1-dimethyl butyl, 1, 2-dimethyl butyl, 1, 3-dimethyl butyl, 2, and 2-dimethyl butyl, 2, 3-dimethyl butyl, 3, and 3-dimethyl butyl, 1-ethyl -1 - Methylpropyl and 1-ethyl -2 - Methylpropyl etc. is mentioned.

[0012] As a substituent in a permutation alkyl group, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, A carboxyl group, the amino group, the permutation amino group, a phenyl group, a permutation phenyl group, An acyl group, an acyloxy radical, a permutation carbamoyl group, an alkoxy carbonyl group, etc. are mentioned. As an example of a permutation alkyl group, hydroxymethyl, chloro methyl, Bromomethyl, TORIKURORO methyl, 2-hydroxyethyl, 2-aminoethyl, 3-hydroxypropyl, benzyl, carboxymethyl, methoxy carbonylmethyl, ethoxy carbonylmethyl, 4-methoxy phenylmethyl, 4-hydroxy phenylmethyl, etc. are mentioned.

[0013] As an alkenyl radical, the alkenyl radical which has 2-7 carbon atoms is mentioned. Specifically Ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 5-heptenyl, 6-heptenyl, 2-methyl -1 - Propenyl, 3-ethyl -2 - Pentenyl, 3, and 4-dimethyl-1-hexenyl and 2-methyl -1 - Heptenyl etc. is mentioned.

[0014] As a substituent in a permutation alkenyl radical, the same example as the case of a permutation alkyl group is given. As an example of a permutation alkenyl radical 2-chloro -1 - Propenyl, 3-hydroxy -1 - Propenyl, 2-chloro -1 - Butenyl, 4-methoxy -2 - Butenyl, 4-phenyl -3 - Butenyl, 3-BUROMO -1 - Pentenyl, 5-amino -3 - Pentenyl, 3-BUROMO -2 - Pentenyl, 6-hydroxy -2 - Hexenyl one and 6-chloro -6 - Heptenyl etc. is mentioned.

[0015] As an acyl group, a ten or less carbon atomic numbers [, such as an alkanoyl radical of the carbon atomic numbers 1-6, such as the formyl, acetyl, a propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, iso valeryl, and pivaloyl, and benzoyl, ] aroyl radical is mentioned. These may have the same substituent as the case of a permutation alkyl group, and are chloro acetyl, phenylacetyl, trifluoro acetyl, 3-HIRODOKISHI propionyl, isobutyryl, and 4-methoxy as such an acyl group, for example. - The butyryl, iso valeryl, pivaloyl, and 12 - Hydroxy lauroyl one etc. is mentioned.

[0016] As a cycloalkyl radical, the cycloalkyl radical of the carbon atomic numbers 3-10, such as cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, and adamantyl, is mentioned.

[0017] As a permutation phenyl group, it is 4-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl, 4-(dimethyl ethyl) phenyl, 3-ethyl phenyl, or 4-hydroxy. - The phenyl group permuted by hydroxyl groups, such as 3 and 5-screw (dimethyl ethyl) phenyl, the alkoxy group, the alkyl group, the halogen atom, etc. is mentioned.

[0018] A fluorine, chlorine, a bromine, and iodine are mentioned as a halogen atom.

[0019] As an alkoxy group, methoxy and ethoxy \*\*, propoxy, methylethoxy, Butoxy one, 1-methyl propoxy, 2-methyl propoxy, pentyloxy, 1-methyl butoxy, 2-methyl butoxy, 3-methyl butoxy, 1, and 1-dimethyl propoxy, 1, 2-dimethyl propoxy, 2, and 2-dimethyl propoxy, hexyloxy, 1-methyl pentyloxy, 2-methyl pentyloxy, 3-methyl pentyloxy, 4-methyl pentyloxy, 1, and 1-dimethyl butoxy, 1, 2-dimethyl butoxy, 1, 3-dimethyl butoxy, 2, and 2-dimethyl butoxy, 2, 3-dimethyl butoxy, 3, and 3-dimethyl butoxy, 1-ethyl -1 - Methyl propoxy and 1-ethyl -2 - The alkoxy group of the carbon atomic numbers 1-6, such as methyl propoxy, is mentioned.

[0020] As an acyloxy radical, a ten or less carbon atomic numbers [, such as the alkanoloxyl radical of the carbon atomic numbers 1-6, such as formyloxy one, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, iso valeryloxy, and pivaloyloxy one, and benzoyloxy one, ] aroyl oxy-radical is mentioned.

[0021] 5 which has one or more heteroatoms chosen, for example from a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom as a heterocycle radical - 6 member complex aromatic series radical are raised, and a furil, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, iso oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl one, etc. are still more specifically raised.

[0022] R2 R3 As a ring which becomes together with the carbon atom which combines each other and they combine, and is formed, the saturation, the unsaturated hydrocarbon ring, or nitrogen-containing heterocycle of 5 which may have the substituent - 7 members is mentioned. As a hydrocarbon ring, a cyclohexane ring and the benzene ring are mentioned, for example, and 5 which has the nitrogen atoms 1, such as a pyridine ring, a pyrimidine ring, and a pyrrole ring, or two pieces, for example, or 6 member nitrogen-containing heterocycle is still more specifically mentioned as nitrogen-containing heterocycle. R2 R3 The ring to form may have the substituent, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group, a permutation phenyl group, an acyl group, a permutation acyl group, an acyloxy radical, a nitro group, the amino group, the permutation amino group, a cyano group, etc. were mentioned as such a substituent, for example, and these may be permuted by 1-4 locations of the arbitration of the ring concerned.

[0023] this invention compound may form a salt with an acid or a base. As such a salt For example, a salt with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a sulfuric acid, or a phosphoric acid, A salt with organic carboxylic acids, such as a formic acid, an acetic acid, a fumaric acid, a maleic acid, a malic acid, a tartaric acid, an aspartic acid, or glutamic acid, Methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, A salt with sulfonic acids, such as hydroxy benzenesulfonic acid or dihydroxy benzenesulfonic acid, A salt or ammonium salt with an organic base, such as a salt with alkaline earth metals, such as a salt with alkali metal, such as sodium or a potassium, calcium, or magnesium, a trimethylamine, triethylamine, or a pyridine, etc. are mentioned. this invention compound contains all hydrates and crystal form further including a stereoisomer and a geometrical isomer.

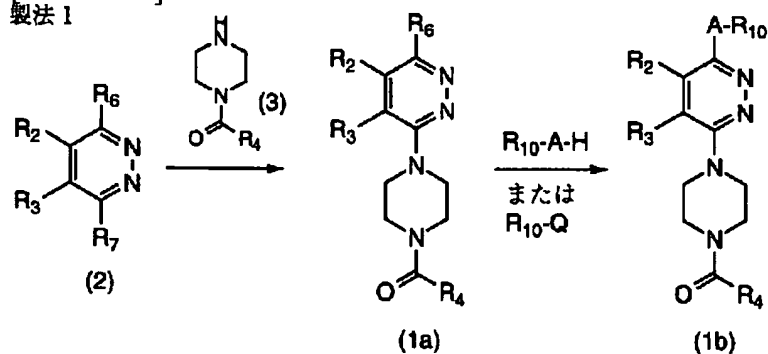
[0024] Tumor necrosis factor production or the secretion inhibitor of this invention can be prescribed for the patient taking-orally-wise or parenterally. That is, what could prescribe for the patient in taking orally with molds, such as the administration gestalt usually used, for example, a tablet, a capsule, syrups, and suspension, or was used as the mold of liquids and solutions, such as a solution, an emulsion, and suspension, can be prescribed for the patient as injections. Rectum administration can also be carried out with the mold of suppositories. Such an administration pharmaceutical form can be manufactured according to the general approach by blending support, an allocated type agent, a binder, a usual stabilizer, etc. and a usual active principle. When using with an injections mold, a buffer, a solubilizing agent, an isotonicity agent, etc. can also be added.

[0025] Although a dose and the count of administration change with a symptom, age, weight, administration gestalten, etc., when administering orally, and usually carrying out parenteral administration of the 10-500mg per day to an adult, 1-100mg can be prescribed for the patient in 1 time or several steps.

[0026] The compound of this invention is compoundable with the process shown below.

[Formula 4]

製法 1



[0027] In the above-mentioned reaction formula, R2, R3, R4, and A and R10 express the same semantics as the above-mentioned. R7 A halogen atom is expressed and it is R6. A hydrogen atom or a halogen atom (for example, chlorine, a bromine, iodine) is expressed. Q expresses a lithium atom or MgX and X expresses halogen atoms, such as a chlorine atom and a bromine atom.

[0028] Order is explained to a detail for each process in the above-mentioned reaction formula later on. A process 1 is a general synthesis method of this invention compound (1). The pyridazine derivative (2) which is marketing or a well-known compound, or is obtained like a well-known compound can be made to be able to react with a piperazine derivative (3) among an inactive organic solvent, controlling a reaction in 0 to 200 degrees C, and this invention compound (1a) can be obtained. Moreover, this reaction may react by making a base intermingled.

[0029] this invention compound expressed with a formula (1b) can be manufactured as follows.

i) Compound whose A is an oxygen atom or NH radical (1b)

R6 the compound (1a) which is a halogen atom is reacted in 0 to 200 degrees C among an inactive organic solvent and under base existence with the water equivalent to compound R10-A-H, aqueous ammonia, alcohols, phenols, amines, or carboxylic acids -- making -- the purpose compound -- it is (1b) -- this invention compound expressed can be obtained.

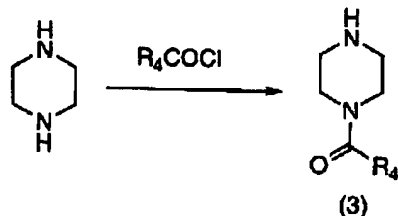
[0030] ii) Compound whose A is single bond (1b)

R6 it reacts with the organolithium compound or Grignard reagent expressed with formula R10-Q (Q expresses the same semantics as the above-mentioned) in the compound (1a) which is a halogen atom -- making -- the purpose compound -- it is (1b) -- this invention compound expressed can be obtained.

[0031]

[Formula 5]

製法 2

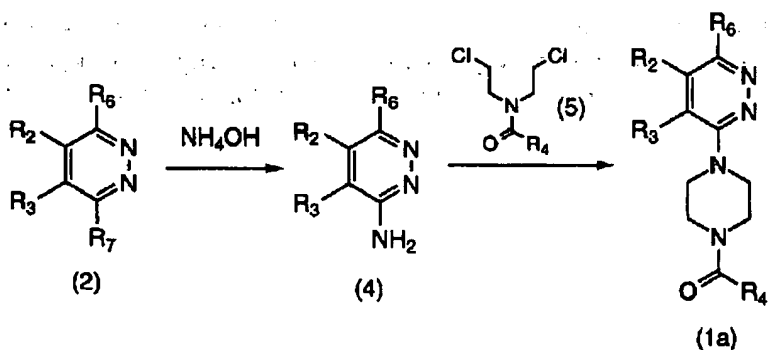


A process 2 is a synthesis method of the piperazine derivative shown by the formula (3). it reacts with the acyl chloride which corresponds a piperazine in 100 degrees C from -20 degree C among an inactive organic solvent and under base existence, carbamoyl chloride, and chloro formate -- making (3a) -- the piperazine derivative expressed can be obtained.

[0032]

[Formula 6]

製法 3

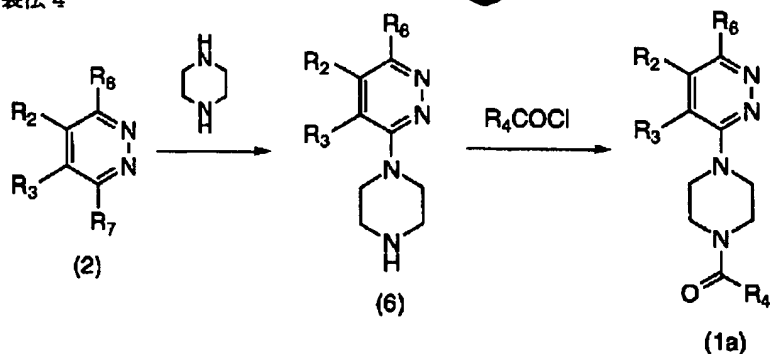


A process 3 is another synthesis method of a compound (1a). A pyridazine derivative (2) can be made to be able to react in 0 to 200 degrees C among an inactive organic solvent with ammonium salt (for example, an ammonium chloride, ammonium hydroxide, ammonium acetate, an ammonium sulfate, etc.), and (4) can be obtained. The dichloro object shown by marketing or well-known (5) can be made to be able to react to (4) obtained in an inactive organic solvent, under base existence, and in 0 to 200 degrees C, and the purpose compound (1a) can be obtained.

[0033] Moreover (1a), it is compoundable with a process 4.

[Formula 7]

製法 4



that is, the pyridazine derivative of (2) is reacted with a piperazine in 0 to 200 degrees C among an inactive organic solvent and under base existence -- making -- a compound (6) -- obtaining -- the still more nearly same approach as a process 2 -- using -- the purpose compound -- it is (1a) -- it can obtain.

[0034] As an inactive organic solvent used for each above-mentioned reaction, aprotic polar solvents, such as ether system solvents, such as halogenated hydrocarbon system solvents, such as hydrocarbon system solvents, such as benzene, toluene, and a hexane, dichloromethane, chloroform, and a dichloroethane, a tetrahydrofuran, diethylether, and dioxane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, and hexamethylphosphoric triamide, are mentioned, and these can be used, for example, choosing them suitably. moreover -- as the base used at each above-mentioned reaction -- the third class amines (for example, triethylamine, pyridine, N-methyl morpholine, N, and N-dimethylamino pyridine, diisopropyl ethylamine, etc.) and inorganic bases (for example, sodium hydride, potassium hydride, potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a potassium hydroxide, a sodium hydroxide, etc.) -- organic bases, such as butyl lithium, a lithium diisopropyl amide, a sodium bis-trimethylsilyl amide, and sodium methoxide, are mentioned further. After reaction termination, in order to isolate and refine the purpose compound out of a reaction mixture, it can carry out by choosing suitably a well-known means, for example, solvent extraction, a column chromatography, recrystallization, etc., and usually using them in the field concerned.

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

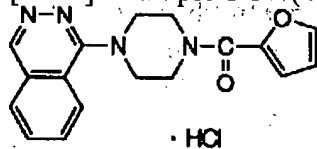
EXAMPLE

---

[Example] Hereafter, although this invention is explained in full detail according to the example of reference, and an example, this invention is not limited to these. Moreover, it sets in all the examples and is a free amino compound in a dichloromethane solution Hydrochloric-acid/The diethylether solution (about 7%) is added, it considers as acidity, and the salt to produce is often used as a washing hydrochloride by diethylether.

[0036] Example 1 of reference Phosphorus oxychloride (90.0ml) was dropped at 1-piperazinyl phthalazine phthalazone (30.0g), and it heated to 100 \*\*. Reaction mixture was cooled radiationally 1 hour after and it opened in iced water (400ml). The saturation potassium carbonate water solution neutralized and precipitate was separated. After carrying out reduced pressure drying of the precipitate, heating reflux was carried out in the xylene (100ml) with the piperazine (78.5g). Reduced pressure distilling off of the xylene was carried out, and the silica gel column chromatography (an elution solvent and chloroform:methanol:triethylamine =93:5:2) refined.

[0037] Example 1 1 - (4-furoyl piperazine-1- IRU) Phthalazine [\*\* 8]



1-piperazinyl phthalazine (1.00g) Triethylamine (3.2ml) N.N-dimethylformamide (250ml) The solution was cooled at 0 degree C, and furoyl chloride (0.55ml) was added and agitated. Subsequently, reduced pressure distilling off of the solvent is carried out, and it is 1:1 of 1-N hydrochloric acid and a tetrahydrofuran. It dissolved in the mixed solvent and agitated for 1 hour. Ethyl acetate extracts an organic component and it is desiccation after washing (MgSO<sub>4</sub>) with water and brine. It carried out, and reduced pressure drying was carried out and the solid-state was obtained.

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

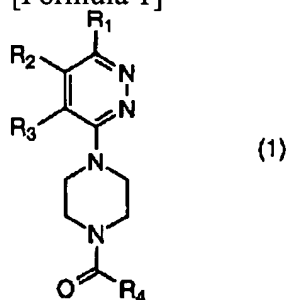
CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (1)

[Formula 1]



(The inside of a formula and R1 are a halogen atom or a radical [ -A-R10 are expressed. ]) A expresses single bond, an oxygen atom, or NH radical, and R10 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkenyl radical, a permutation alkenyl radical, an acyl group, a permutation acyl group, a cycloalkyl radical, a phenyl group, a permutation phenyl group, or the heterocycle radical of a monocycle. R2 and R3 A hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkyl group, a permutation alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group, a permutation phenyl group, an acyl group, a permutation acyl group, an acyloxy radical, a nitro group, the amino group, the permutation amino group, or a cyano group is expressed, or it is R2 and R3 independently, respectively. It may become together with the carbon atom which combines each other and they combine, and cyclic structure may be formed.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-007572

(43)Date of publication of application : 13.01.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 A61K 31/50  
 C07D237/20  
 C07D237/22  
 C07D237/24  
 C07D237/30  
 C07D405/12  
 C07D409/12  
 C07D471/04  
 //(C07D405/12  
 C07D237:20  
 C07D307:68 )  
 (C07D405/12  
 C07D237:30  
 C07D307:68 )  
 (C07D409/12  
 C07D237:20  
 C07D333:38 )  
 (C07D409/12  
 C07D237:30  
 C07D333:38 )

(21)Application number : 08-177517

(22)Date of filing : 17.06.1998

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

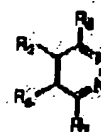
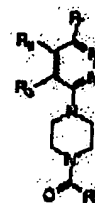
 (72)Inventor :  
 FUJITA ICHIKI  
 MURATA SHINOBU  
 OHASHI NAOHITO

## (54) AGENT FOR INHIBITING PRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject inhibitor containing a pyridazine derivative represented by a specific formula, having inhibiting action on production or secretion of tumor necrosis factor and useful as a therapeutic medicine for cachexia or septic shock.

**SOLUTION:** This inhibitor contains a pyridazine derivative of formula I [R1 is a halogen or AR10 [A is a single bond, O or NH, R10 is H, a (substituted) alkyl, a (substituted)alkenyl, etc.]; R2 and R3 are H, OH, a halogen, a (substituted)alkyl, etc.; R4 is a (substituted)alkyl, a (substituted)alkenyl, a (substituted)phenyl, etc.] or its salt, e.g. 1-(4-furoylpiperazin-1-yl)phthalazine, etc. Furthermore, the compound is preferably obtained by reacting well-known pyridazine derivative of formula II with a piperazine derivative of formula III in an inert solvent at 0-200°C and reacting the resultant compound with a carboxylic acid corresponding to R10-A-H in an inert organic solvent in the presence of a base at 0-200°C.



6/9/5

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011709173 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1998-126083/ 199812

XRAM Acc No: C98-041560

Inhibiting agent of tumour necrosis factor production - contains pyridazine derivative, is used for therapy of catexia, septic shock, rheumatoid arthritis, etc.

Patent Assignee: SUMITOMO SEIYAKU KK (SUMU )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10007572	A	19980113	JP 96177517	A	19960617	199812 B

Priority Applications (No Type Date): JP 96177517 A 19960617

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 10007572	A		14	A61K-031/50	

Abstract (Basic): JP 10007572 A

An inhibiting agent of production or secretion of tumour necrosis factor comprises pyridazine derivative of formula (I), or its salt, R1 = halo or A-R10; A = single bond, O or NH; R10 = H, optionally substituted alkyl, alkenyl, acyl or phenyl, cycloalkyl, or single heterocycle; R2, R3 = alkyl, halo; optionally substituted alkyl, phenyl, acyl or amino, alkoxyl, acyloxy, nitro or cyano; R2+R3 complete a ring, and R4 = optionally substituted alkyl, alkenyl, phenyl or phenyloxy, cycloalkyl, alkoxyl or heterocycle.

USE - The agent is used for therapy of cachexia, septic shock, multiple organ failure, rheumatoid arthritis, inflammatory intestinal diseases, multiple sclerosis, arthrosis deformans, Behcet's disease, SLE, GvHD, malaria, AIDS, meningitis, hepatitis and type II diabetes.

Dwg.0/0

Title Terms: INHIBIT; AGENT; TUMOUR; NECROSIS; FACTOR; PRODUCE; CONTAIN; PYRIDAZINE; DERIVATIVE; THERAPEUTIC; SEPTIC; SHOCK; RHEUMATISM; ARTHRITIS  
Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/50

International Patent Class (Additional): C07D-237/20; C07D-237/22;

C07D-237/24; C07D-237/30; C07D-405/12; C07D-409/12; C07D-471/04;

C07D-237-20; C07D-307-68; C07D-237-30; C07D-333-38

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D10; B07-D11; B14-E10C; B14-G01B; B14-H01; B14-S01; B14-S06

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* F010 F011 F013 F014 F015 F016 F019 F021 F029 F530 F553 G003 G010  
G011 G012 G013 G019 G030 G050 G100 G111 G112 G113 G553 G563 H1 H100  
H101 H102 H121 H122 H123 H2 H201 H211 H321 H322 H521 H522 H523 H600  
H601 H602 H603 H608 H609 H621 H622 H623 H721 H722 J011 J012 J013  
J221 J222 J311 J331 J351 J371 J471 J521 J581 J582 J583 K850 K930  
L142 L199 L463 L941 L943 L999 M113 M116 M119 M123 M126 M141 M143  
M146 M147 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M262 M272 M273 M280 M281 M282  
M283 M311 M320 M321 M342 M349 M372 M381 M391 M413 M510 M522 M523  
M530 M531 M532 M533 M540 M541 M630 M640 M650 M781 M903 M904 P220

P312 P420 P421 P423 P433 P816 9812-12501-U  
\*02\* D011 D760 F011 F013 F014 F111 F553 H1 H121 H2 H201 H211 J0 J011 J3  
J311 L943 M280 M320 M412 M511 M522 M530 M540 M630 M640 M650 M781  
M903 M904 P220 P312 P420 P421 P423 P433 P816 9812-12502-U  
Generic Compound Numbers: 9812-12501-U; 9812-12502-U